

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. O. Gsell)

Über die Purpura hyperglobulinämica Waldenström

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

Rolf Müller

aus Basel

1958

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. O. Gsell

Tag der Promotion:

- 5. DEZ. 1958

Sonderdruck aus
Zeitschrift für klinische Medizin, Band 155, Heft 4, S. 359—378 (1958)
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. O. GSELL)

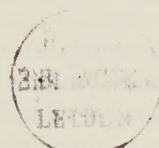
Über die Purpura hyperglobulinaemia Waldenström

Von

ROLF MÜLLER

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 1. Juni 1958)



Bei der Sichtung einer großen Zahl von Hyperglobulinämien fand J. WALDENSTRÖM 1943 drei Patienten, die eine ungeklärte, sehr chronische Purpura aufwiesen. In den nächsten Jahren beschrieb der Autor weitere 4 Fälle und präzisierte dabei das Krankheitsbild. Es folgten Beobachtungen aus Dänemark, Norwegen, der Schweiz, der Tschechoslowakei, aus England, Amerika, Kanada und Italien, so daß bis anfangs 1958 total 70 Fälle publiziert waren.

An Hand einer Literaturzusammenstellung werden wir zeigen, daß fast die Hälfte der publizierten Fälle die *Kriterien* WALDENSTRÖMS nicht erfüllt. Eine *eigene Beobachtung* wird uns dank *histologischer und bakteriell-allergischer Untersuchungen* einige Hinweise auf die noch unklare *Pathogenese* der Krankheit geben. Auch können wir über eine *Therapie* berichten, die zur *Heilung der Patientin* führte, während anderweitig alle therapeutischen Bemühungen erfolglos blieben.

I. Klinisches Bild der Purpura hyperglobulinaemia

Nach dem klinischen Aspekt handelt es sich um eine *schubweise auftretende Purpura der Beine*, vor allem der Unterschenkel. Die Blutpunkte sind stecknadelkopf- bis linsengroß und konfluieren nur ausnahmsweise. Es fehlen die den Morbus Werlhof kennzeichnenden Ekchymosen und Schleimhautblutungen. Die Farbe der Petechien ist jenes wenig intensive, auf Druck ablassende oder verschwindende Rot der vasculären Purpura. *Gelbbraune Pigmentierungen*, wie wir sie bei allen chronischen Hautblutungen finden, beherrschen das Bild und ergeben zusammen mit der Purpura einen typischen Aspekt. Häufig sind es die ästhetisch störenden Pigmentierungen, welche die Patienten überhaupt zum Arzte führen. Befallen werden ausschließlich die Beine unter Bevorzugung der Unterschenkel, selten einmal, z. B. nach längerem schwerem Tragen, die Arme. WILSON beobachtete bei einer Krankenschwester, die sich vor allem dem Herunterschütteln der Thermometer zu widmen hatte, das zusätzliche Auftreten der Purpura am rechten Arm. Bei der

Auslösung scheint die Muskeltätigkeit wichtiger zu sein als statische Momente. So fördert das Gehen oder Tanzen das Auftreten der Purpura stärker als das Stehen. Die kurzdauernden Schübe treten *über Jahre* hinweg regellos auf, meist ohne jeden erkennbaren äußeren Anlaß, mit einem freien Intervall von einigen Tagen bis zu Monaten. Manchmal fühlen sich die Patienten abgeschlagen, im allgemeinen ist aber das *Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt*, ebenfalls fehlen Begleitsymptome.

Zeichen einer *Gerinnungsstörung können nicht nachgewiesen* werden. Thrombocytenzahl, Thrombocytenform, Blutungszeit, Gerinnungszeit, Blutkuchenretraktion, Prothrombin- und Fibrinogengehalt liegen in der Norm. In den Fällen, in denen die Thrombocyten vermindert sind, wird der kritische Wert von 30000 pro Kubikmillimeter nicht unterschritten. Die Verminderung darf ebenso wie die von BRAUNSTEINER elektronenmikroskopisch aufgezeigte Hemmung der Thrombocytenausbreitung und Pseudopodienbildung als Sekundärphänomen aufgefaßt werden, hervorgerufen durch den erhöhten Verbrauch an den capillardichtenden Thrombocyten. Vielleicht ist die Thrombopenie aber auch Ausdruck einer Knochenmarkshemmung, wie das die häufige *leichte Anämie und Leukopenie* nahelegen.

Der auffälligste Blutbefund ist die *stark beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* mit Werten von 60—150 mm in der ersten Stunde, die auf einer Vermehrung der γ -Globuline beruht. In der *Elektrophorese* stellt sich die γ -Fraktion als *breitbasiger Gipfel* dar, wie wir ihn bei chronischen Infekten, Kollagenosen und bei der Lebereirrhose finden, bei denen die heterogenen γ -Globuline in ihrer Gesamtheit vermehrt sind. Beim Myelom und andern Paraproteinosen, d. h. beim Auftreten eines normalerweise im Plasma nicht vorhandenen, dafür strukturmäßig einheitlichen Eiweißes, entsteht eine hohe und steile Kurve. Auch auf immunologischem Weg, auf dem WUHRMANN beim Plasmocytom und HABICH bei der Makroglobulinämie Paraproteine nachweisen konnten, sind bei der Purpura hyperglobulinaemica *keine pathologischen Eiweiße* gefunden worden (BERTHOUD). Weiter ist weder der mit der Ultrazentrifuge bestimmbare Gehalt an den hochmolekulargewichtigen Makroglobulinen erhöht, noch finden sich bei der Abkühlung ausfallende Globuline (Kryoglobuline), wie sie von LERNER und WATSON bei einer Purpura beobachtet wurden. Eine Spontangelifizierung des Serums bei Zimmertemperatur findet nicht statt, und die Viskosität ist nur entsprechend der erhöhten γ -Globulinkonzentration gesteigert. Wir dürfen demnach die Serumveränderung als *Dysproteinämie*, als *rein qualitative Eiweißverschiebung* bezeichnen.

Zusammengefaßt handelt es sich bei der Purpura hyperglobulinaemica Waldenström um eine *extrem chronische und benigne, vasculäre Purpura*, die mit einer *γ -Hyperglobulinämie* einhergeht. Seit wir wissen, daß auch

die Purpura Schönlein in der Hälfte der Fälle eine γ -Hyperglobulinämie aufweist, stellt die Chronizität das einzige differentialdiagnostische Merkmal zwischen den beiden Erkrankungen dar. Die Benignität grenzt die Waldenströmsche Purpura gegen jene Purpura ab, die bei obligat dysproteinämischen Krankheiten auftritt und von denen die Lebercirrhose weitaus die häufigste ist.

II. Literaturübersicht

Wie erwähnt, genügt das gleichzeitige Vorkommen von Purpura und γ -Hyperglobulinämie nicht zur Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemica im Sinne WALDENSTRÖMS. Den unsicheren Fällen fügen wir jeweils eine Beurteilung bei, in der wir unsere Zweifel begründen.

1. WALDENSTRÖM 1943/44: *a—c*, 1947: *d*, 1951: *e—g*. a) 54jährige Frau, typische Purpura seit 1932, Sjögren-Syndrom, Blutsenkungsreaktion (BSR) zwischen 54 und 130 mm in der 1. Std. 1944: Totalproteine 8,7 g-%, Globuline 4,7 g-%. Epikrise 1951: Krankheit unverändert, Purpura jetzt seit 19 Jahren.

b) 57jährige Frau, Purpura seit 1934, Sjögren-Syndrom bei histologisch verifiziertem Boeckschen Sarkoid. BSR zwischen 78 und 124/1. Std. 1944: Totalproteine 9,5 g-%, γ -Globuline 48%. Epikrise 1951: unverändert, Purpura jetzt seit 14 Jahren.

c) 28jährige Frau, Purpura seit 1941. BSR zwischen 70 und 113/1. Std. 1944: Totalproteine 9,8 g-%, γ -Globuline 43%. Epikrise 1951: unverändert, Purpura jetzt seit 10 Jahren.

d) 23jährige Frau, Purpura seit 1947, BSR zwischen 45 und 95 mm in der 1. Sd. 1947: Totalproteine 9,7 g-%, γ -Globuline 41%. Epikrise 1951: Purpura seit 4 Jahren unverändert.

e) 23jährige Frau, Purpura und Müdigkeit seit 14 Jahren. BSR zwischen 99 und 138 mm/1. Std. Leukocyten 9300—12600/mm³. 1951: Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Milztumor und Bilirubinanstieg im Blut. Hypersplenismus diagnostiziert. Splenektomie bessert Purpura, aber läßt BSR unverändert. Milzhistologie: Vermehrung der reticulären Elemente, keine Stauung, keine Häm siderose.

f) 33jährige Frau, Purpura mit jeweiligem Anschwellen der Unterschenkel seit 12 Jahren, BSR zwischen 90 und 126 mm/1. Std., generalisiert kleine, harte, bewegliche Lymphknoten palpabel, Hämoglobin (Hb): 60%, Erythrocyten 3,2 Mill./mm³.

Nichteineiige Zwillingschwester: seit 16 Jahren BSR um 100 mm/1. Std. 1951: Diagnose eines Lupus eryth. diss.

g) 66jähriger Mann, 1905 Syphilis (mit neg. Wa.R. nach Behandlung). 1935: Hämatemesis ohne Röntgenbefund, seither BSR dauernd zwischen 42 und 101 mm/1. Std. 1938: Dyspepsie, Operationsdiagnose eines inoperablen Magencarcinoms. Seit 1941 typische Purpura. Magentumor bis heute ungeklärt (Wa.R. neg.).

2. CURTZ 1946: 63jährige Frau. Seit 1942 Purpuraschübe mit 2—14 Tagen Intervall, BSR seither zwischen 45 und 131 mm/1. Std. Einseitige Parotisschwellung, keine Uveitis, Mundwinkelrhagaden, raynaudartiges Syndrom. Probeexcision der Parotis: kein Boeck, Bindegewebs- und Plasmazellvermehrung.

3. HUMERFELT 1947: 58jährige Frau. Seit 9 Jahren typische Purpura bei BSR von 109—130 mm/1. Std. 1946: Totalproteine 8,3 und 9,1 g-%, Globuline 5,2 und 5,4 g-%. Ophthalmologisch o. B., Sternalmark o. B.

4. LINDEBOOM 1948: 76jähriger Mann. Seit 1 Jahr Hämorrhagien an Stamm und Extremitäten, Erhöhung der Serumglobuline. Keine Elektrophorese. Fehlende Blutkuchenretraktion.

Beurteilung. Sowohl klinisches Bild als auch die fehlende Blutkuchenretraktion schließen die Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemia aus.

5. OBERSTE-LEHN/HORSTER 1949/50: 31jährige Frau. Seit 8 Jahren typische Purpura. Als Besonderheit Schübe durch Wärme gefördert (Sommer, Wärmeapplikation). Zeitweise Parallelität zu polyarthritischen Schüben. Leber und Milz vergrößert. 1949: BSR 157 und 159 mm/l. Std., Gesamteiweiß: 12,1 und 9,0 g-%, γ -Globuline: 76 und 54%. Leberpunktion zeigt Vermehrung der Reticulumzelelemente, ebenfalls Sternalpunktat. Die vermehrten Zellen zeigen auffällige Vacuolen und Eiweißeinschlüsse. Letztere werden als Beweis für eine Paraproteinose angesehen (seither durch KANZOW widerlegt worden).

6. LINKE 1950: 48jähriger Mann. Purpura erstmals 1944 nach Überanstrengung, damals gleichzeitig Anschwellen beider Unterschenkel unter Schmerzen und Juckreiz. Seither ständig rezidivierend. Seit 1947 nach schwerer Arbeit auch an Händen. 1948: Gesamteiweiß 7,5 g-%, γ -Globuline 32,9%, keine Kältglobuline. Nie rheumatische Gelenkschwellungen. Periarteriitis nodosa histologisch ausgeschlossen.

7. BÖHM 1950: 60jährige Frau (Titel: Sjögren-Syndrom). Seit 1940 Sjögren-Syndrom. 1945 akute Polyarthrit, 1948 Beginn einer rezidivierenden orthostatischen Purpura. 1949 Exitus. Sektionsdiagnose: schwere proliferierende Endarteriitis.

Beurteilung. Keine Purpura Waldenström. Aufgeführt wegen der Kombination Sjögren-Syndrom und Purpura als Hinweis auf eine Fehldiagnosemöglichkeit.

8. FRIESE 1950: 58jährige Frau (Titel: Sjögren-Syndrom). Seit Jahren Sjögren-Syndrom mit beschleunigter BSR. 1948 Gelenkschmerzen und Unterschenkelpurpura, bis heute rezidivierend.

9. CLAUSSEN 1952: 58jähriger Mann. 1942 erstmals Purpura, aufgetreten nach Überanstrengung an der Front. Seither bei Anstrengungen rezidivierend. 1947: BSR 110 mm/l. Std., fraglicher Leberschaden (Leber 3 Querfinger verbreitert, Ruhr 1915), Sanierung einer chronischen Tonsillitis. 1949: γ -Globuline 33,5%; 1952 trotz ausgeprägter Purpura γ -Globuline nur 16,5%.

Beurteilung. Der Fall ist klinisch ungenügend abgeklärt. Gegen die Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemia spricht die Normalisierung der γ -Globuline bei Persistenz der Purpura.

10. LATHAVLAHTI 1952: 48jährige Frau. Seit 8 Jahren typische Purpura und Sjögren-Syndrom. Schübe durch Kälte und Anstrengung gefördert, jeweils gleichzeitig Spannungsgefühl in Unterschenkeln. 1948 Gelenkschmerzen. BSR immer erhöht, 1950: 118 mm/l. Std, Totalproteine 7,5 g-%, γ -Globuline 49%. 1951: Exitus an Herzversagen bei Pneumonie. Histologische Sektionsdiagnose: Sclerosis lymphonodorum, evtl. Boecksches Sarkoid.

Beurteilung. Die Diagnose bleibt unsicher, da die Förderung der Purpura durch Kälte für eine Purpura hyperglobulinaemia atypisch ist. Obwohl Angaben über die Purpuraauslösung mit Vorsicht zu bewerten sind, hätten Kryoglobuline doch ausgeschlossen werden müssen, da LERNER und WATSON über eine jahrelang rezidivierende, pigmentierte Unterschenkelpurpura bei Kryoglobulinämie berichten.

11. SCHMENGLER 1952: 4 Fälle. *Beurteilung*: a) = Fall OBERSTE-LEHN, b) Plasmoeytom, c) Purpura bei Kryoglobulinämie, Gesamteiweiß 9,6 g-%, γ -Globuline 25,7 %, d) nicht schubweise verlaufende Purpura bei histologisch gesicherter „Hepatopathie“.

12. WORTH 1952: 56jähriger Mann. 1950: Unterschenkelpurpura, BSR wegen Spontangelifikation nicht durchführbar, Gesamteiweiß 6,7 g-%, γ -Globuline 15%. 1951: Exitus an Lungenödem, keine Sektion.

Beurteilung. Spontangelifikation beweist hohe Kryoglobulinkonzentration, eventuell bei Makroglobulinämie. Wohl irrtümlich unter dem Titel Purpura hyperglobulinaemia publiziert, da die Makroglobulinämie Waldenström und die Purpura hyperglobulinaemia Waldenström 1948 von ihrem Autor in einem Artikel beschrieben worden waren und in der Folge von einigen Autoren miteinander verwechselt wurden, so noch von WUHRMANN in der 2. Auflage seines Buches über die Bluteiweißkörper.

13. DÖRKEN 1953/54: 2 Fälle. a) 50jährige Frau. 1932 septischer Abort mit anschließender Bein thrombose. Seither die typischen Purpuraschübe, jeweils mit rheumatiformen Schmerzen und flüchtigen Gelenkschwellungen, gefördert durch Stehen, Gehen und Wärme. 1952: BSR 89 mm/1. Std, γ -Globuline 42% bei Gesamteiweiß 8,9%, zusätzlich Sjörgen-Syndrom. Probeexcision-Leistendrüse: unspezifischer chronischer Reizzustand. Hautbiopsie: Gefäße der oberen und mittleren Cutisschichten infiltriert durch poly- und mononucleäre Leukocyten, Eosinophilie, Proliferation der Gefäßendothelien und vacuolige Auflockerung der Gefäßwände, Eisenfärbung negativ. Mantoux erst 1:100 positiv, dann aber starke örtliche Reaktion, gefolgt von Purpuraschub, rheumatiformen Schmerzen und diffusen Gelenkschwellungen.

b) 50jährige Frau. Typische Purpura seit 4 Jahren, kein Anhaltspunkt für ein Grundleiden. γ -Globuline 32% bei Gesamteiweiß 8,9%.

14. MIELKE 1953: 37jährige Frau. Seit zweiter normaler Geburt (1949) rezidivierende Purpura und Mattigkeit, BSR stark erhöht — einzig 1950 für 10 Tage Absinken auf 3 und 5 mm/1. Std während Cystopyelitis. 1952: Splenektomie bei Gesamteiweiß 9,0 g-%, γ -Globuline 33,5%. 1953: Purpura schwächer, indessen Mattigkeit unverändert, ebenfalls Elektrophoresewerte (Eiweiß 9,0 g-%, γ -Globuline 33,5%) trotz Besserung der BSR auf 18 mm/1. Std. Milzhistologie: diffuse Pulpahyperplasie mit Wucherung lymphoider und plasmacellulärer Reticulumzellen.

15. FILIP 1954: 70jähriger Mann. 1949 für 2 Jahre Purpuraschübe bei normaler Blutgerinnung, BSR 103 mm/1. Std, Gesamteiweiß 8,9 g-%, γ -Globuline 41,8% und normochromer Anämie. Seit 3 Jahren keine Purpura mehr, ebenfalls Bluteiweiße normalisiert (Total 7,6 g-%, γ -Globuline 16,7%).

Beurteilung. Gegen die Diagnose einer Purpura hyperglobulinaemia spricht die Spontanremission nach nur 2jähriger Krankheitsdauer. Auch findet sich in der Literatur kein Fall, in dem die Purpura nach dem 60. Altersjahr ausgebrochen ist, währenddem der Patient 69jährig erkrankte. Die γ -Hyperglobulinämie schließt die Diagnose einer Purpura Schönlein nicht aus.

16. KUHN 1954: 5 Fälle. a) und b) Purpura bei Akrodermatitis atroph., c) bei aktiver Tuberkulose, d) bei Myelom, e) ohne Grundkrankheit.

Beurteilung. Nicht möglich, da außer dem Diskussionsvotum bisher keine weiteren Angaben publiziert wurden.

17. TAYLOR 1954: 49jährige Frau. 1942 Lobärpneumonie, akute Cholecystitis und akute Pankreatitis. Seit 1943 typische Purpuraschübe mit Anschwellen der Knöchel, Auslösung gefördert durch Stehen und angeblich durch Kälte. Plasma-proteine 9,6 g-%, γ -Globuline 42,7%, keine Kryoglobuline. Als Besonderheit: unabhän-gig von Purpuraschüben periodische Gingivablutungen. 1952: Plasmaproteine 12,6%, γ -Globuline 51,8%. Keine Makroglobuline.

18. VANNUCCI 1954: 43jährige Frau. Seit 4 Jahren Sjögren-Syndrom, seit 3 Jahren typische Purpura, Schübe jeweils begleitet von Pruritus und Anschwellen der Unterschenkel. Fieber, wenn während Purpura nicht Ruhe einhaltend. Durch-blutungsstörung der Vorderarme, Hände und Füße. Gesamteiweiß 7,4 g-%, γ -Globulin 48%, Kryoaagglutinine positiv (Titer 1/16). Leukocyten 9200/mm³.

19. WILSON 1954—1957: 14 Fälle. Alle Fälle zeigen die typische rezi-divierende Purpura mit Pigmentierungen. Mehrere Patienten spüren bei jedem Schub nadelstichartige Schmerzen in den Beinen. Außer der Bluteiweißveränderung keine pathologischen Befunde: normaler Blut-gerinnungsmechanismus, Makroglobuline nicht vermehrt, keine Kryo-globuline. Zwei Patienten Hepatomegalie; normaler histologischer Be-fund bei der in einem Fall durchgeführten Probebiopsie. — Mit WALDEN-STRÖM hält der Autor die Krankheit für viel häufiger als die publizierten Fälle vermuten lassen, da die Patienten wegen der geringgradigen Be-schwerden keinen Arzt aufsuchten.

a) 41jährige Frau, Purpura seit 5 Jahren, Serumeiweiß 7,7 g-%, γ -Globuline 45%. Durch rheumatische Endokartitis bedingte Mitralklappenstenose komplikationslos valvulo-tomiert.

b) 48jährige Frau, Purpura seit 3 Jahren, Serumeiweiß 7,8 g-%, γ -Globuline 26%.

c) 70jähriger Mann, Purpura seit 12 Jahren, Serumeiweiß 5,6 g-%, γ -Globuline 22%. Transurethrale Prostataresektion komplikationslos.

	Alter in Jahren		Purpura	Serum- eiweiß (g-%)	γ -Globuline (%)	Throm- bocyten
d)	23	Frau	2 Jahre	10,8	24	Normal
e)	57	Frau	6 Jahre	10,2	48	Normal
f)	27	Frau	5 Jahre	8,0	37	Normal
g)	49	Frau	15 Jahre	9,0	38	Normal
h)	35	Mann	2 Jahre	7,8	26	Normal
i)	42	Frau	7 Monate	8,3	45	Normal
k)	52	Mann	16 Jahre	7,8	22	Normal
l)	34	Frau	13 Monate	6,0	24	Normal
m)	24	Frau	3 Jahre	7,5	28	Normal
n)	37	Frau	6 Jahre	8,1	32	85 000
o)	33	Frau	5 Jahre	8,2	27	92 000

20. WUHRMANN 1954: 57jährige Frau. Seit 10 Jahren typische Purpuraschübe bei stark erhöhter BSR. Serumeiweiß 8,8 g-%, γ -Globuline 39,4%. Kein anderer pathologischer Befund.

21. BENDER, 1955: 47jähriger Mann. 1935 serologisch geheilte Lues, 1950 Pleuritis sicca mit 2 Rezidiven in folgenden 2 Jahren. 1953 Beginn typischer Purpuraschübe (alle 3—4 Wochen, auf Unterschenkel begrenzt, Pigmentierungen hinterlassend, ohne Allgemeinstörung). 1954: Ausdehnung der Purpura auf Stamm

und Schleimhäute, Gesamteiweiß 8,0 g-%, γ -Globuline 45,1%. Keine Kälteagglut., keine Kältglobuline, keine Makroglobuline. 1954: Exitus an Herzinsuffizienz. Sektionsdiagnose: Endocarditis lenta.

Beurteilung. Der Fall ist besonders interessant und wird uns noch in der Diskussion beschäftigen. Die Endocarditis lenta kann eine γ -Hyperglobulinämie bewirken. Da aber längst nicht jede γ -Hyperglobulinämie zu einer Purpura führt, müssen wir für das Zustandekommen der Purpura einen zusätzlichen Faktor annehmen, wobei dieser Faktor der Mechanismus der Purpura Schönlein sein kann. Auffällig bleibt der Übergang von der Waldenströmschen Symptomatologie in eine generalisierte Purpura.

22. FABIANI 1955: 4 Fälle. a) 54jährige Frau. Seit 8 Jahren typische Purpuraschübe. Pigmentierungen der Unterschenkel. Serumeiweiß 7,2 g-%, γ -Globuline 35%. Röntgenbild des Schädels zeigt feinfleckige Osteoporose, das Sternmark eine leichte Plasmazellvermehrung.

b) 42jährige Frau. 1952: akute generalisierte Purpura unter Bevorzugung der Unterschenkel, seither Purpuraschübe an Beinen und Stamm sowie prämenstruelle Gingivablutungen. Keine Kryoglobuline, keine Makroglobuline. Serumeiweiß 9,1 g-%, γ -Globuline 27,7%.

c) 43jährige Frau. Seit 5 Jahren rezidivierende Unterschenkelpurpura, Ekchymosen des Abdomens, Gingivablutungen und zehntägige Menorrhagien. Keinerlei pathologische Befunde außer γ -Globuline 30,7% (Serumeiweiß 9,0 g-%).

d) 60jähriger Mann. Hypertoniker und Arteriosklerotiker. Neulich Purpura an Händen und Beinen bei Serumeiweiß 7,5 g-%, γ -Globuline 36%. Chronische Bronchitis.

Beurteilung. a) Purpura hyperglobulinaemica Waldenström. b) Der akute Beginn spricht für die Diagnose einer Purpura Schönlein. c) Entweder Purpura hyperglobulinaemica mit zusätzlicher atypischer Lokalisation oder anderes Krankheitsbild? d) Es kommt eine Purpura bei Arteriosklerose wie eine Purpura hyperglobulinaemica in Frage. Der Verlauf wird die Frage entscheiden, ebenfalls eine histologische Untersuchung.

23. KAY 1955: 59jährige Frau. Seit 1950 typische Purpuraschübe. 1954: Trockenheitsgefühl im Mund sowie Zungenbrennen, hypochrome Anämie bei histaminrefraktärem Salzsäuremangel des Magens. Serumeiweiß 8,6 g-%, γ -Globuline 36,7%. Hautbiopsie zeigt Perivaskulitis: die meisten kleinen Cutisgefäße sind von Entzündungszellen umgeben (vor allem polymorphkernige Neutrophile sowie Makrophagen). Weitere schwer klassifizierbare Zellen (Mastzellen, Plasmazellen?). Gefäßwände intakt.

24. QUATTRIN 1955: 3 Fälle. *Beurteilung:* a) und b) letal ausgehende, schwere hämorrhagische Syndrome bei Leberinsuffizienz mit Hypoprothrombinämie und γ -Hyperglobulinämie (neben Purpura ausgedehnte Schleimhautblutungen sowie Hämaturie). c) Makroglobulinämie.

Keine Purpura hyperglobulinaemica.

25. SIEMS 1955: 55jährige Frau. Als Kind häufig Urticaria und Frostschäden. Seit 1944 Sjögren-Syndrom, hypochrome Anämie und BSR-Erhöhung. 1949: hochfieberhafte Polyserositis, 3700 Leukozyten/mm³, 6% Eosinophile. Seit 1953

typische Purpuraschübe, speziell nach längerem Gehen. BSR 115/l. Std. Serumeiweiß 8,8 g-%, γ -Globuline 33,8%. Makroglobuline nicht vermehrt.

26. WEINREICH 1955: 63jährige Frau. Seit 1949 Purpuraschübe mit jeweiligem Temperaturanstieg. 1953 Exitus. Sektionsdiagnose: nicht tumoröse Vermehrung aller Reticulumzellen.

Beurteilung. Infolge der knappen Angaben schwer möglich. Der Temperaturanstieg und die relativ kurze Dauer deuten auf eine Purpura Schönlein.

27. BERTHOUD et al. 1956: 8 Fälle. a) 55jährige Frau. Beschrieben erstmals 1954 von FALLET. Pneumonien 1933 und 1945, gehäuft Bruchitiden. 1953 für 14 Monate Purpuraschübe. Serumeiweiß 8,2 g-%, γ -Globuline 36,3%, BSR 62 mm/l. Std, Leukocyten 3650/mm³. Vom Oktober 1954 bis November 1955 nur noch zwei Purpuraschübe bei Besserung der γ -Globuline auf 29%.

b) 54jährige Frau. Beschrieben 1953 von GAUTIER. November 1952 Purpuraschübe bei BSR 61 mm/l. Std. Mai 1953: Amputation linkes Bein, September 1953 rechtes Bein wegen starker Ischämieschmerzen. Die Histologie zeigt arterielle Obliteration mit starker Hyalinisierung und konzentrische hyaline Ringe um die kleinsten Gefäße und die Vasa vasorum. In der Muskulatur eindeutige Boecksche Knötchen. Jetzt keine Purpura mehr. Serumeiweiß: 7,8 g-%, γ -Globuline 34,7%.

c) 71jährige Frau. Seit 1950 Insulintherapie. 1953: BSR 104 mm/l. Std, Serumeiweiß 9,0 g-%, γ -Globuline 44,4%, keine Purpura. Ende 1953: Petechien Handrücken. Februar 1954: Ekchymosen linker Fuß mit Übergang in Ulceration. Seither bei unveränderter Bluteiweißformel keine Purpura mehr.

d) 67jährige Frau. 1947 Diabetes entdeckt. 1948 Claudicatio intermittens. November 1953 Nekrose der Großzehe rechts, BSR 67 mm/l. Std, Gesamteiweiß 7,7 g-%, γ -Globuline 40,2%. Mai 1954 Purpura beider Beine. Seither kein Rezidiv, trotz unveränderter γ -Hyperglobulinämie.

e) 75jähriger Mann. Alkoholiker mit Leberatrophie und Polyneuritis. März 1954: 3 Purpuraschübe Vorderarme und Beine, Gesamteiweiß 8,2 g-%, γ -Globuline 33%, BSR 99 mm/l. Std. Juni 1954: Exitus. Sektion: carcinomatös entartete Leberzirrhose.

f) 66jähriger Mann. Mai 1954 2 Purpuraschübe Unterschenkel und Abdomen, gleichzeitig wilde Gelenkschmerzen und Fieber. Gesamteiweiß 7,4 g-%, γ -Globuline 28%, BSR 20 mm/l. Std. Leberbiopsie: Lebercirrhose. Seither keine Purpura mehr.

g) 57jährige Frau. Chronische Bronchitis. 1954: Gelenkschmerzen und Fieber. 1955: während 3 Monaten 5 Purpuraschübe auf Unterschenkel und Handrücken. Serumeiweiß: 7,0 g-%, γ -Globuline 30%, BSR 69 mm/l. Std. Seit 10 Monaten ohne Purpura.

h) 44jähriger Mann. Seit 1948 Lungentuberkulose. 1951—1954 typische Purpura bei Serumeiweiß 8,4 g-%, γ -Globuline 33,5%. Seit 1954 nicht mehr beobachtet.

Beurteilung. Die Autoren beachten die Symptomatologie WALDENSTRÖMS nicht, sondern zählen Fälle auf, in denen sich zufällig oder nicht zufällig eine γ -Hyperglobulinämie mit einer Purpura kombiniert. Die Diagnose Purpura hyperglobulinaemia kommt nur für die Fälle a) und h) in Frage. Bei b), c) und d) können die pathologischen Gefäßprozesse die Purpura erklären, obwohl auch eine Purpura Schönlein ausgeschlossen

werden muß. e) und f) zeigen die bekannte Purpura bei Lebercirrhose.
g) Typische Purpura Schönlein.

28. SEIDEN 1956: 29jährige Frau. 1945 Tonsillektomie, 1949 unspezifische Halsadenitis. 1951 erster Purpuraschub während Schwangerschaft, 1954 zweiter Schub während 2. Schwangerschaft, dritter Schub 4 Monate nach Schwangerschaft. Seither die typischen Purpuraschübe unter Pigmentation, allerdings Ausdehnung bis Gesäß und unteres Abdomen. Serumeiweiß 8,7 g-%, γ -Globuline 31%. Muskelbiopsie im März 1955 (während Muskelspannungsgefühl) zeigt unspezifische Perivasculitis der kleinen Gefäße.

29. WEISE 1956: 68jährige Frau. 1918 Malaria. April 1954 Polyarthrit nach Angina. seither hohe BSR. Dezember 1954 unmittelbar nach Chloronitrinmedikation einige hochfieberhafte Purpuraschübe. Serumeiweiß zwischen 6,1 und 8,0 g-%, γ -Globuline zwischen 25 und 42%.

Beurteilung. Eine medikamentös ausgelöste Purpura kann niemals als Purpura hyperglobulinaemica bezeichnet werden, auch nicht wenn sie zufällig mit einer γ -Hyperglobulinämie einhergeht.

30. FLEISCHMAJER 1957: 27jährige Frau. 1949: Lungeninfiltrat mit Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer Viruspneumonie. Seit 4 Jahren typische Purpura. BSR: 88 mm/1. Std. γ -Globuline vermehrt, Makroglobuline nicht vermehrt, Kryoglobuline negativ. Hautbiopsie: Coriumgefäße dilatiert, Wände ödematös, Nuclei der Intima prominierend, schwache perivaskuläre Infiltration.

31. LAURIN 1957: 34jährige Frau. 1950: Hypermenorrhoe und während 9 Monaten therapieresistente Furunkulose. Seit 1953 Purpuraschübe der Unterschenkel bei jeder Menstruation. Serumeiweiß 10,4 g-%, γ -Globuline 48,3%, SLA-Probe positiv, Ultrazentrifuge: „Makroglobuline in niedriger Konzentration.“

Beurteilung. Da auch im Normalserum bis zu 5% Makroglobuline enthalten sein können, bleibt mangels genauerer Angaben die Bezeichnung des vorstehenden Falles als Makroglobulinämie unsicher. Gegen eine Purpura hyperglobulinaemica spricht die Abhängigkeit der Purpura vom Menstrualcyclus.

32. RIVA 1957: 2 Fälle. a) 14jähriges Mädchen. Seit Pleuritis exsudativa 1947 bei negativem Mantoux ungeklärte γ -Hyperglobulinämie. 1949—1950 periodische Purpuraschübe an beiden Beinen.

b) 51jährige Frau. 1948 schwere Furunkulose mit septischen Temperaturen. 1949 Schwellung und Rötung des rechten Unterschenkels, später zusätzlich purpuraähnlicher Ausschlag. γ -Hyperglobulinämie bei Hyperproteinämie. Einige Rezidive bis 1951, ebenfalls Auslösung durch Gantrisin.

Beurteilung. In Fall a) nicht möglich, da der Autor über den seitherigen Verlauf nicht berichtet. Daß der völlig atypische Fall b) hier aufgeführt wird, bleibt unerklärlich, da gerade RIVA die strenge Beachtung der Waldenströmschen Kriterien fordert.

33. ROZENGYAIG 1957: 36jährige Frau. 1952: Erster typischer Purpuraschub nach schmerzloser Kniegelenkschwellung. Oft mit Purpuraschüben gleichzeitig Knöchelödeme. Keine Kryoglobuline, keine Makroglobuline. BSR 100 mm/1. Std. Serumeiweiß 8,4 g-%, γ -Globuline 34,5%.

34. Eigener Fall (MIESCHER 1956: 45jährige Frau, siehe S. 368).

Zusammenfassung

Von den publizierten 70 Fällen kann die *Diagnose* einer Purpura hyperglobulinaemica demgemäß *nur in 40 Fällen* als gesichert gelten. Aus diesen Fällen ergibt sich folgendes:

Die Purpura bricht im Alter zwischen 20 und 60 Jahren mit ungefähr der gleichen Häufigkeit auf (10 Pat. zw. 20—30 J., 11 Pat. zw. 30—40 J., 10 Pat. zw. 40—50, 7 Pat. zw. 50—60 J.). Nur ein Kind erkrankte schon mit 9 Jahren.

Die Krankheit kommt bei der Frau etwa 5- bis 6mal häufiger vor (34 Frauen, 6 Männer). Die starke Bevorzugung des weiblichen Geschlechts ist schon von WALDENSTRÖM bemerkt worden.

Die relative Konzentration der γ -Globuline schwankt zwischen 22 und 78% um einen Durchschnitt von 37%. Wohl infolge des einseitig inversen Regulationsmechanismus nach WUHRMANN sind die Albumine leicht vermindert (im Mittel 3,3 g-%). Trotzdem resultiert in 50% der Fälle eine Hyperproteinämie über 8,7 g-%, 20% bewegen sich an der oberen Grenze über 8,0 g-%, während nur 25% normale Werte zeigen. Zwei Patienten von WILSON weisen mit 5,6 bzw. 6,0 g-% eine Hypoproteinämie auf. Im Durchschnitt beträgt der Gesamteiweißgehalt des Serums 8,5 g-% bei Grenzwerten von 5,6—12,1 g-%.

Eine Anämie von durchschnittlich 3,5 Millionen Erythrocyten im Kubikmillimeter Blut bei einem Färbeindex von 0,93 (0,83—1,1) zeigen 80%, eine Leukopenie um 3500 Leukocyten im Kubikmillimeter 50% der Patienten.

Die erste histologische Untersuchung stammt von DÖRKEN (1953), der eine Perivaskulitis, eine leukocytaire Gefäßinfiltration sah. Alle übrigen bisher histologisch untersuchten Fälle von Purpura hyperglobulinaemica zeigen den gleichen Befund: KAY (1955), MIESCHER (1956), SEIDEN (1956), FLEISCHMAJER (1957).

III. Beschreibung des Falles: 46jährige Frau O. Sch.

Aus der Anamnese der 1912 geborenen Patientin O. Sch. sind erwähnenswert eine Hepatitis epidemica mit 20 Jahren und eine Strumektomie 3 Jahre später. Vier Geburten zwischen 1941 und 1947 verliefen komplikationslos.

Im Oktober 1948 wurde die Patientin mit hohem Fieber, Schüttelfrösten und atemabhängigen Schmerzen auf der linken Thoraxseite ins Bürgerspital Basel eingewiesen, wo aber eine befriedigende Diagnose nicht gestellt wurde. Wahrscheinlich handelte es sich um eine unspezifische Pleuropneumonie. Die Lungen zeigten eine zarte Verschattung des linken Unterfeldes, bei der zwischen Erguß und Infiltrat nicht entschieden werden konnte. Die Blutsenkungsreaktion stieg von anfänglich

29/97 mm in der ersten bzw. zweiten Stunde nach 14 Tagen auf 89/115 mm, wobei die Senkungs-SR-Beschleunigung auch in den folgenden Jahren 1948—1956 *nie mehr unter 50 mm in der ersten Stunde absank*. Im Blutbild fiel neben einer *Leukopenie* von 2250 pro Kubikmillimeter eine Monocytose von 15,7% bzw. 18,3% und eine Eosinophilie von 9% auf. Hämoglobin 66%. Die Mantouxreaktion war negativ bis 1:100, ebenfalls negativ war ein Tierversuch mit Magensaft auf Tuberkulose.

Im April 1949 mußte die Patientin in Acquarossa, Tessin, erneut für 2 Monate hospitalisiert werden. Man diagnostizierte eine Polyserositis bei Überfunktion des reticuloendothelialen Systems, da die Monocyten- und Eosinophilenwerte noch immer erhöht waren. Die Patientin wurde anschließend regelmäßig durch die Tuberkulose-Fürsorgestelle in Basel kontrolliert.

1951 wurden plötzlich Kultur und Tierversuch mit Magensaft auf Tuberkulose positiv, die Mantouxprobe gab schon eine starke Reaktion bei der Verdünnung 1:10000. Die Abklärung im Bürgerspital Basel ergab eine Oberlappen-Primär-tuberkulose rechts, die auf tuberkulostatische und Höhenbehandlung bald bakterienfrei wurde. Das Blutbild zeigte bei normaler Leukocyten- und Eosinophilenzahl eine Monocytose von 12 und 15%, die Blutsenkungsreaktion betrug 95/114 mm. Als Nebebefund fiel eine therapieresistente *Zirkulationsstörung der Finger* auf. Das erneute Positivwerden des Tierversuchs auf Tbc im Jahre 1953 zwang zu weiterer Behandlung mit Höhengaufenthalt in der Basler Heilstätte Davos. Ein Zerfallsherd konnte wiederum nicht festgestellt werden. Auf Grund von Tomogrammen und einer Bronchoskopie wurde die Diagnose einer rechtsseitigen *Mittellappen-bronchustuberkulose* gestellt.

Auf die PAS- und Rimifoninhalationen reagierte die Patientin mit so starken *allergischen Blepharitiden*, daß die lokale Applikation dieser Medikamente abgesetzt werden mußte. Die Zirkulationsstörung der Finger war ausgeprägter und verursachte nun starke Schmerzen.

Tabelle 1. Die anamnestischen Blutbefunde vor Auftreten der Purpura

	Datum			
	18. 11. 48	30. 11. 48	21. 3. 51	26. 2. 53
Hämoglobin (%) . .	66	66		73
Färbeindex	1,0			1,0
Leukocyten (mm ³) .	3100	2250	4450	4800
Segmentierte (%) .	61	45,2	69,7	69,0
Stabkernige (%) . .	1,3	3,0	4,3	2,5
Eosinophile (%) . .	0,7	9,0	0,3	2,5
Lymphocyten (%) .	17,7	25,3	10,7	19
Plasmazellen (%) . .	1,0	1,3		
Monocyten (%) . .	18,3	15,7	15,0	7,0
Blutsenkung	89/115	70/104	95/114	49/87
Diagnose	unspezifische Pleuro- pneumonie	Polyserositis	Primär-Tbc	Bronchus- Tbc

Gegen Ende des Kuraufenthaltes 1954 trat *erstmalig eine Purpura beider Unterschenkel auf*, die in der Folge immer wieder rezidierte, wobei das freie Intervall sich zusehends verkürzte. Als die Patientin

am 5. Juli 1956 der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel zugewiesen wurde, trat durchschnittlich *alle 4 Tage ein Purpuraschub* auf.

Beide Beine waren dicht übersät mit kleinen, bis stecknadelkopf-großen purpurischen Efflorescenzen, die leicht über Hautniveau erhaben waren, teils hochrot, teils bräunlich bis gelblich verfärbt. In der Umgebung der Efflorescenzen fand sich reichlich gelbbraunes Pigment.

Vom übrigen klinischen Status fielen einzig die Zeichen der *peripheren Zirkulationsstörung* auf. Beide Hände waren sehr kühl, besonders die Finger. Der Radialis-puls war in allen Positionen voll. Das Oscillogramm zeigte bei normalen Ausschlägen an Beinen und Oberarmen leicht erniedrigte Vorderarmwerte (10 mm Hg Maximal-ausschlag bei 120 mm Hg). Herz auskultatorisch und perkutorisch o. B., keine Stauungszeichen, Blutdruck 115/75 mm Hg. Weder Aktivitätszeichen der Tuberkulose noch Anhaltspunkte für einen andern Infektherd. Röntgenbild des Schädels und Beckens ohne Befund.

Blutungszeit mit 1 min 30 sec, Gerinnungszeit nach BÜRGER mit 3 min 50 sec in der Norm. Thrombocyten mit 142000 im Kubikmillimeter leicht erniedrigt. Blutsenkungsreaktion 62/95 mm in der 1. bzw. 2. Std, beruhend auf einer γ -Globulin-konzentration von 42,5%. Sternalmark ohne Befund. Urin ohne Befund.

Die *Hautbiopsie* zeigte bei intakter Epidermis entzündliche Reaktionen der Capillaren, Arteriolen und Venolen in der Cutis.

Die wenig massiven perivaskulären Infiltrate setzten sich zu gleichen Teilen aus mononucleären und polynucleären Zellen zusammen, wobei die Leukoctyen teils nekrobiotisch verändert waren (Leukoklasie). Eosinophile fehlten. Das Gefäß-endothel war teils geschwollen, das umliegende Gewebe schwach ödematös, die kollagenen Fasern leicht aufgetrieben. Spärliche Erythrocytenextravasate. Der Nachweis dieser charakteristischen Veränderungen gelang erst durch Stufenschnitte. Wir verdanken das Präparat der Dermatologischen Universitätspoliklinik Basel.

Bakterielle Hautteste. Mantoux mit 1,5 cm Infiltrat bei Verdünnung 1:10000 stark *positiv*. *Polyvalente Bakterientoxine:* bei fehlender urticarieller Sofortreaktion trat eine *heftige verspätete Reaktion mit Staphylokokken* (2,5 cm Infiltration und Rötung) und *Colitoxin* (4,5 cm Infiltration und Rötung) auf. Keine Reaktion mit Streptokokkentoxin. Im *Prausnitz-Küstner-Versuch* ließ sich der Überempfindlichkeitszustand durch gewaschene Leukoctyen auf Drittpersonen übertragen. An der so vorbereiteten Hautstelle löste 0,05 cm³ der verdünnten Colitoxinlösung eine heftige Spätreaktion aus (7 cm dolente Infiltration gegenüber 4 cm Schwellung durch die Leukoctyen an der Kontrollstelle). Mit Serum ließ sich die Überempfindlichkeit nicht übertragen, so daß ihre Zellgebundenheit anzunehmen ist.

Verlauf und Therapie. Angeregt durch die Therapieerfolge beim Lupus erythematodes disseminatus und beim chronischen Gelenkrheumatismus, 2 Krankheiten, bei denen ein hyperergischer Mechanismus mitspielen dürfte, versuchten wir hier, gleich wie es MIESCHER auch bei andern Vasculitiden getan hat, *Chloroquin*, trotzdem die Wirkungsweise dieses Mittels bei nichtmalarischen Indikationen ungeklärt ist. Chloroquin ist die internationale Kurzbezeichnung für 7-Chlor-4-(4'-diäthyl-

amino-1'-methylbutyl-amino)-chinolin und ist im Handel als Resochin „Bayer“. Die Dosierung betrug in der ersten Woche 1,0/die, dann 2 Wochen 0,5/die und später als Erhaltungsdosis 0,25 g täglich. Nach ungefähr 1 Monat Therapie hörten die Purpuraschübe auf. Einem Rezidiv begegnete die Patientin durch eine selbständige Erhöhung der Dosis auf 0,5 g täglich, wonach keine Blutungen mehr auftraten. Gleichzeitig mit den Hauterscheinungen bildete sich auch die γ -Hyperglobulinämie zurück (s. Abb. 1). Über die Einzelheiten orientiert die Tabelle 2. Die nach 1 $\frac{1}{2}$ Jahren Therapie wiederholten Bakterienteste fielen ebenfalls negativ aus. Unbeeinflusst blieb die Durchblutungsstörung der Finger. Nach Absetzen der Therapie im November 1957 blieb die Patientin bis heute (August 1958) ohne einen Rückfall.

Nebenwirkungen der Chloroquintherapie kommen gelegentlich vor. Manchmal treten Magenreizungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Sehstörungen auf, manchmal eine Granulocytenverminderung. Unsere Patientin blieb beschwerdefrei.

Unter der Therapie kam es zu einem weiteren Absinken der Thrombocyten und zur Entwicklung einer leichten hypochromen Anämie bei einem Serum-Eisen-Wert von 87 γ -%. Die seitherige Rückbildung der Anämie ist entweder auf die am 11. 12. 57 begonnene perorale Eisentherapie zurückzuführen oder auf das am gleichen Tag erfolgte Absetzen der Resochinmedikation.

Der Therapieerfolg mit Resochin ist deshalb beachtenswert, weil bisher weder mit Steroiden noch auf anderem Weg ähnliche Resultate erzielt wurden. WALDENSTRÖM entfernte in einem mit Hypersplenismus einhergehenden Fall die Milz und besserte dadurch die Purpura, nicht aber die Serumeiweißverschiebung. MIELKE berichtet ebenfalls über einen therapeutischen Teilerfolg durch Splenektomie. Transfusionen, Sexualhormone, Antibiotica, Antirheumatica, Antihistaminica, Vitamin C und P und andere Hämostyptica brachten in keinem Fall eine Besserung. Die sonst sowohl bei Vasculitiden als bei der Schönleinschen Purpura erfolgreiche Glucocorticoid- oder Corticotropintherapie zeitigte auffälligerweise keinerlei Resultate (WALDENSTRÖM, ROZENGVAIG, KAY: 1 Monat Cortison; WILSON: in 13 Fällen hochdosiert Cortison; SEIDEN: 1 Monat Prednison 40 mg täglich). Während der Hauptangriffspunkt des Cortisons die Stabilisierung der Capillarwand und die Exsudations-

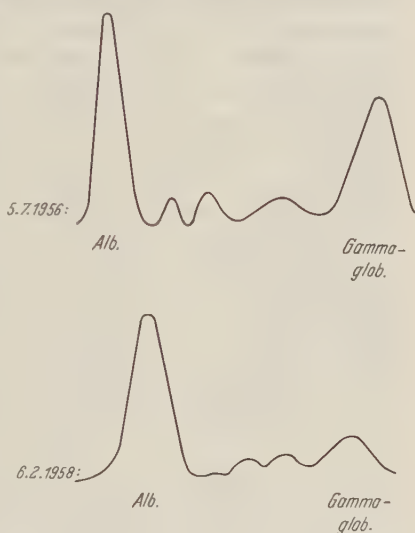


Abb. 1. Elektrophorese des Serums in einem Fall von Purpura hyperglobulinaemia vor und nach Resochintherapie

Tabelle 2. *Blutsenkung, Serumeiweiße, Blutbild und Bakterienteste im Verlauf einer Purpura hyperglobulinaemica*

Therapie: Resochin „Bayer“ 17. 8. 56 bis 11. 12. 57. Ferronikum „Sandoz“ 11. 12. 57 bis 3. 1. 58.

	Datum					
	5. 7. 56	4. 1. 57	25. 2. 57	4. 6. 57	2. 12. 57	6. 2. 58
Blutsenkung	62/95		34/70	12/30	6/16	5/17
Serumeiweiß (g. %) . .	8,75		8,06	7,6	7,86	7,48
Albumin (%)	45,2		54,2	62,4	57,4	62,5
γ -Globuline (%)	41,2		25,2	24	21,7	21,0
Hämoglobin (%)	78	70	70	69	65	77
Erythrocyten Mill./mm	3,81	3,3	4,25	4,11	4,23	3,87
Färbeindex	1,02	1,06	0,83	0,84	0,77	1,0
Leukocyten/mm ³	3000	3000	5100	2800	6500	2400
Thrombocyten in 1000	142	74		48		73
Stabkernige (%)	2,5	4			7,5	3,5
Segmentkernige (%) . .	64	60			69	54
Eosinophile (%)	0,5	3			0,5	4,5
Basophile (%)	0	1,5			0,5	0,5
Monocyten (%)	16	11			11	17
Bakt. Test Coli	4,5 cm (++)				negativ	
Staph.	2,5 cm (+)				1,5 cm (—)	
Strept.	negativ				negativ	
Oscillogramm in Hg . .	10 mm				10 mm	

hemmung darstellt, scheint dem Chloroquin eine direktere Wirkungsweise zuzukommen, entweder durch Beeinflussung des Infektes oder des reticuloendothelialen Systems.

Zusammengefaßt ergeben sich bei unserer Patientin die folgenden *Befunde*:

a) Langjährige heterogene γ -Globulinerhöhung, nachgewiesen durch eine starke Senkungsbeschleunigung über 10 Jahre sowie durch γ -Globulinbestimmungen über 1½ Jahre.

b) Lungentuberkulose als Fokalinfekt.

c) Pleuritis und Polyserositis als hyperergische Antwort auf einen Reiz.

d) Starke allergische Blepharitiden auf PAS- und Rimifoninhalationen zeigen die Allergiebereitschaft der Patientin.

e) Mit Leukocyten übertragbare Coliallergie.

f) Histologisch faßbare Perivasculitis, die sich klinisch als Purpura äußert. Wahrscheinlich Folge einer Antigen-Antikörperreaktion.

g) Therapierefraktäre Durchblutungsstörung der Finger, in der amerikanischen Literatur wegen der Permanenz „Pseudo-Raynaud“ genannt. Vielleicht gleicher pathologischer Gefäßprozeß wie in den Hautgefäßen der Unterschenkel. Dieser bei Kollagenosen (spez. LE und Sklerodermie) und Dysproteinämien (LINKE) gehäuft auftretende Pseudo-Raynaud hat

nichts zu tun mit der Durchblutungsstörung, die durch Kryoglobuline verursacht werden kann.

h) Guter Therapieerfolg mit Resochin „Bayer“.

IV. Diskussion über die Pathogenese der Purpura hyperglobulinaemia

Wir haben uns mit der Frage zu beschäftigen, in welchem Zusammenhang die beiden Hauptcharakteristika der Krankheit, die Hautveränderung und die Serumveränderung, zueinander stehen. Führt die aus irgendwelcher Ursache entstehende γ -Hyperglobulinämie zur Purpura, bewirkt die Purpura eine γ -Hyperglobulinämie oder besteht überhaupt kein direkter Zusammenhang?

Die meisten Autoren sehen in der Dysproteinämie die primäre Störung. LINKE und OBERSTE-LEHN sprechen von einer zentralen Eiweißregulationsstörung, MIELKE von einer „Funktionsänderung des reticulo-endothelialen Systems aus unbekannter Ursache“, SCHMENGLER von einer „reaktiven Retikuloase als allergischer Reaktion“, und WALDENSTRÖM denkt an eine chronische Virusinfektion. Die Eiweißveränderung wäre demgemäß die Ursache der Blutungen. Einerseits vermutet man die *Existenz pathologischer Eiweiße*, wie sie beim Plasmocytom nachgewiesen sind, und hält diese für Allergene gegen die Endothelien (WALDENSTRÖM 1954, VANNUCCI u. a.). Andererseits wird ein *Permeabilitätsphänomen* in Betracht gezogen, da bekannt ist, daß eine dünne endocapillare Schicht aus adsorbierten Blutproteinen zur Aufrechterhaltung der Interzellularabdichtung notwendig ist (CHAMBERS).

Die Dysproteinämie wird wohl deshalb als primäre Störung betrachtet, weil dysproteinämische Krankheiten mit Blutungsneigung existieren, so vor allem das multiple Myelom (nach LAURIN in 40 % der Fälle) und die Lebercirrhose, bei denen sich die Blutungen in vielen Fällen weder durch eine Kryoglobulinämie noch durch Fibrinogenmangel, Prothrombindefizit oder Thrombocytopenie erklären lassen. Diese Blutungen zeigen aber nie die Waldenströmsche Symptomatologie. Es fehlt der jahrelange schubweise Verlauf, die Petechien sind ausgedehnter, oft treten Ekchymosen und Schleimhautblutungen hinzu. Die Bezeichnung dieser Purpuraformen als sekundäre Purpura hyperglobulinaemia ist deshalb abzulehnen.

Die Einteilung der Purpura hyperglobulinaemia in eine primäre und eine sekundäre Form war 1953 von DÖRKEN gefordert worden. Von sekundärer Purpura hyperglobulinaemia sprach DÖRKEN bei folgenden Krankheiten: multiples Myelom, Lebercirrhose, Endocarditis lenta, Morbus Boeck, Kala-Azar, Lepra, Lymphogranuloma inguinale, chronischer Rheumatismus, Periarteriitis nodosa, Lymphogranulom, aleukämische Lymphadenose, primäre und sekundäre Amyloidose, Nephrose, Bronchiektasen und andere chronische Infekte.

Wir lehnen die Einteilung in eine primäre und eine sekundäre Form ab. Die Blutungen beim multiplen Myelom und bei der Lebercirrhose können nach LINKE

als *Purpura dysglobulinaemica* bezeichnet werden. Die Krankheiten, die manchmal die Waldenströmsche Symptomatologie begleiten, so vor allem der Morbus Boeck und die primär-chronische Polyarthrit, zeigen an sich nie eine Blutungsneigung, und es besteht deshalb keine Notwendigkeit, in diesen Fällen von einer sekundären Form zu sprechen.

Gerade die Befunde beim *Boeckschen Sarkoid* sprechen für unsere Annahme. Da die γ -Globulinerhöhung bei dieser Krankheit durchaus selten ist (RIVA), scheint sie nicht durch die Krankheit bedingt zu sein. Sie kann Ausdruck einer bestimmten Reaktionslage des Körpers sein, wie denn auch das Boecksche Sarkoid schon als allergisches Syndrom auf verschiedene Noxen aufgefaßt wurde. LEITNER lehnt diese Ansicht ab, hält aber ebenfalls Allergene für beteiligt.

Mehrere Fälle von *Purpura hyperglobulinaemica* werden durch das *Sjögrensyndrom* begleitet. Durch herabgesetzte Drüsensekretion kommt es zu einer Keratoconjunctivitis sicca mit Brennen, Trockenheit und Lichtscheu sowie zu einer Rhino-stomato-pharyngo-laryngitis sicca. Die Sekretion kann durch verschiedene Drüsenerkrankungen vermindert sein. Es existiert bei solchen Frauen in der Menopause ein einheitliches Krankheitsbild, das regelmäßig mit einer γ -Hyperglobulinämie und in über 50% mit einer *primär-chronischen Polyarthrit* einhergeht. Vielleicht kommt es durch rezidivierende hyperergische Entzündungen zu allmählichem Drüsengewebsschwund, oder es führt der gleiche Prozeß, der ein anderes Mal sich als *Purpura* manifestiert, zu Gefäßentzündungen und damit zur Durchblutungsstörung der Drüse mit konsekutiver Atrophie. LERICHE verbesserte durch Sympathektomie die Durchblutung und erreichte Beschwerdefreiheit, verlor allerdings die Patientin 1 Jahr später an einer Schönleinschen *Purpura*. BEIGLBÖCK faßt das Sicca-Syndrom als chronische Schönleinsche Erkrankung mit Lokalisation im Drüsengewebe auf. OLHAGEN fand bei 4 seiner 9 Patientinnen mit sog. essentieller chronischer γ -Hyperglobulinämie eine Speicheldrüsenentzündung. Eher darf also auch das Sjögren-Syndrom als Ausdruck einer hyperergisch-allergischen Reaktionslage gewertet werden, als daß angenommen werden müßte, die Eiweißverschiebung führe sekundär zur *Purpura*.

Auf Grund dieser Erhebungen vertreten wir die Ansicht, daß die *Purpura hyperglobulinaemica* kein *Syndrom*, sondern ein umschriebenes *Krankheitsbild* darstellt. Diese Annahme wird durch die 5 bisher histologisch untersuchten Fälle gestützt, die alle eine typische Perivaskulitis zeigen (DÖRKEN, KAY, MIESCHER, SEIDEN, FLEISCHMAJER). Die *Perivaskulitis* ist aber auch der *histologische Ausdruck der Purpura Schönlein*, währenddem ihrerseits die *Purpura Schönlein* in der Hälfte der Fälle mit einer γ -Hyperglobulinämie einhergeht. PRIBILLA fand bei allen 7 elektrophoretisch untersuchten Schönlein-Fällen eine Erhöhung der γ -Globuline für Wochen und Monate. MIESCHER sah die Erhöhung in 4 von 8 Vasculitiden (3 außerdem an der oberen Grenze), BERNARD in 4 von 6 chronischen und in 1 von 10 akuten Fällen.

SCHÖNLEIN beschrieb das Krankheitsbild (gemäß der Niederschrift seiner Hörer anno 1837) wie folgt: „Die Flecken fließen nie zusammen, wie häufig bei Werlhofs Krankheit. Die Kranken haben entweder schon früher an Rheumatismus gelitten, oder es treten gleichzeitig rheumatische Erscheinungen auf, leise periodisch stechende Schmerzen in den Gelenken (in den Knöcheln und im Knie, selten im Hand- und Achselgelenk), . . . die eigentümlichen Flecken der Krankheit erscheinen in der Mehrzahl der Fälle zuerst an den Extremitäten, und zwar vorzüglich an den untern, und hier nur bis an die Knie. Die Flecken sind klein, von der Größe einer Linse, eines Hirsekorns, hellrot, nicht über die Haut erhaben, beim Drucke des Fingers verschwindend, sie werden allmählich schmutzigbraun, gelblich, die Haut über dieselben schilfert sich etwas kleinförmig ab, die Eruption erfolgt stoßweise, oft durch einige Wochen. . . . Prognose: ist sehr günstig. . . . es treten äußerst leicht Rezidive auf, oft auf die geringste Erkältung.“

Die *Pathogenese der Purpura Schönlein* ist noch immer umstritten. Vereinzelt sind Fälle von Nahrungsmittelallergien beschrieben worden, bei denen die allergische Genese der Purpura allgemein anerkannt wird. Viel häufiger indessen tritt die Purpura Schönlein *im Verlauf oder nach Infektionskrankheiten* auf, bei Tuberkulose und banalen Affektionen, so vor allem nach Racheninfekten. Erst 1955 berichteten KREIDBERG, DAMASHEK und LATTORCA wieder über 15 Fälle, bei denen sie ausnahmslos einen Infekt mit einem Intervall von 3—28 Tagen nachweisen konnten. Andere Autoren heilten die Purpura durch Focussanierung oder lösten durch Focusmanipulationen neue Purpuraschübe aus. Zur Erklärung der Infektionsbeziehung werden bakteriell-toxische Mechanismen diskutiert (ACKROYD), obwohl die Untersuchungen von STORCK und G. MIESCHER zugunsten der schon 1916 von GLANZMANN aufgestellten Hypothese einer *bakteriellen Allergie* sprechen.

Die beiden Züricher Dermatologen zeigten, daß Patienten mit einer Schönlein-Henochschen Purpura außergewöhnlich starke Cutanreaktionen mit bestimmten Bakterientoxinen geben, wobei im allgemeinen das am stärksten wirkende Toxin mit jenem identisch war, das als Autovaccine aus dem verantwortlichen Infektherd gewonnen wurde. STORCK wies nach, daß das histologische Bild der cutanen Spontaneruption mit jenem übereinstimmt, welches beim gleichen Patienten durch eine bakterielle Hetero- oder Autovaccine ausgelöst werden kann. Die purpurischen Efflorescenzen wären also als *Resultat bakterieller Streuungen auf dem Boden einer bakteriellen Allergie* aufzufassen.

Einen weiteren Beweis für diese 2. Theorie konnte P. MIESCHER erbringen, indem es ihm gelang, bei mehreren Personen aus dem Formenkreis der Purpura Schönlein-Henoch den Überempfindlichkeitszustand auf Normalpersonen zu übertragen. Der Prausnitz-Küstner-Versuch wurde nicht nur mit dem Serum der Patienten, sondern auch mit gewaschenen Leukocyten durchgeführt, um auch die zellgebundenen Allergene vom Spätreaktionstyp zu erfassen. In allen 9 Fällen konnte der Überempfindlichkeitszustand mit Leukocyten übertragen werden, wobei die Kontrollen auch histologisch deutlich negativ waren. Nur in 2 Fällen wurde mit dem Serum eine urticarielle Frühreaktion beobachtet, so daß

geschlossen werden kann, die Allergie gegenüber Bakterientoxinen beruhe auf zellgebundenen Antikörpern (wie dies dem allergischen Spätreaktionstyp entspricht), und freie Antikörper stellten nur ein fakultatives Begleitsymptom dar. Durch die Seruminjektion allein, ohne nachfolgende Bakterieninjektion, konnte keine Reaktion und insbesondere keine Purpura hervorgerufen werden. Diese Tatsache spricht stark gegen die dritte Theorie der Purpura Schönlein, welche die Blutungen auf freie *antiendotheliale Antikörper* zurückführen will, da diese Antikörper bei der Serumübertragung eine Purpura auslösen sollten. ISRAEL warnt ausdrücklich vor einem solchen Versuch, weil er letale Komplikationen befürchtet. Die Theorie fußt auf Tierversuchen von KATSURA und HOHEI, HIRAMATSU und NOBUO, CLARK und JAKOBS.

ISRAEL, MATHÉ und BERNARD suchten die antiendothelialen Antikörper beim Menschen nachzuweisen, indem sie das Patientenserum je 2 Meerschweinchen intracutan injizierten und das Auftreten von Ekchymosen als Beweis für das Vorhandensein von Antikörpern werteten. Die 33 Schönleinkranken gaben 33 positive Resultate. Positiv waren aber auch die Tests mit dem Serum von Patienten mit Gelenkrheumatismus (11 von 11), mit einer Lungentuberkulose (23 von 39) und sogar von gesunden Kontrollpersonen (24 von 140), so daß der eventuellen Anwesenheit von antiendothelialen Antikörpern sicher keine primäre, für die Krankheit ursächliche Bedeutung zugemessen werden darf.

P. MIESCHER führte den Test ISRAELS mit dem Serum von 5 Schönlein-Patienten durch. Die Reaktion unterschied sich weder makroskopisch noch mikroskopisch von jener, die mit dem Normalserum erreicht wurde, so daß die Blutungen durch die bekannte capillartoxische Wirkung von Fremdserum erklärt werden können, indem Fremdserum die Capillarpermeabilität erhöht (LAKE).

Der Schönlein-Henochschen Purpura liegen also meist *bakterielle Strewungen bei bakterieller Allergie* zugrunde, die sich histologisch in einer Perivasculitis ausdrücken. In unserem Fall von typischer Purpura hyperglobulinaemica Waldenström gelang der Nachweis sowohl der bakteriellen Allergie als der Perivasculitis. Demgemäß kann die Purpura hyperglobulinämica als die *primär-chronische Form der Purpura Schönlein* aufgefaßt werden. Ob sich unser Fall verallgemeinern läßt, werden weitere histologische und bakteriell-allergische Untersuchungen zeigen müssen.

Zu diskutieren bleibt die γ -Globulinerhöhung. Denkbar wäre, daß die γ -Globulin-Überproduktion eine schlechte Abwehrlage verrät, so daß wiederholte Infekte auftreten, die schließlich eine bakterielle Allergie bewirken. Vielleicht ist die Erhöhung aber auch nur Zeichen einer dauernd notwendigen Infektionsabwehr. Wir stehen vor dem gleichen Problem wie es die Kollagenkrankheiten darbieten, wo ebenfalls die Beziehung von bakterieller Allergie zu hyperergischer Reaktionsweise ungeklärt ist und wo nur feststeht, daß die Allergiker einen großen Anteil an den

Kollagenkrankheiten haben (CRIEP). Die Erhöhung des γ -Globulins und der Blutsenkung als Ausdruck eines chronischen Abwehrmechanismus läßt sich in unsere Bewertung der Purpura hyperglobulinaemica als primär-chronische Form der Purpura Schönlein mit Perivasculitis bei bakterieller Allergie gut einordnen.

Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der Purpura hyperglobulinaemica Waldenström, bekannt seit 1943, wird beschrieben. Die bisher publizierten 70 Fälle werden zusammengestellt, wobei nur 40 zu diesem selbständigen Syndrom zugehörig erklärt werden können. An Hand eines eigenen, über 10 Jahre verfolgten Falles mit histologischer Untersuchung der Hautblutungen mit dem Befund einer Perivasculitis und hohen γ -Globulinwerten wird über die Pathogenese der Krankheit diskutiert. Histologische und bakteriell-allergische Untersuchungen lassen die Purpura hyperglobulinaemica als eine primär chronische Form der Purpura Schönlein auffassen, wobei eine bakterielle Allergie der Purpura zugrunde liegt und eine starke Senkungs- und γ -Globulinerhöhung den chronischen Abwehrmechanismus anzeigen. Als Therapie der Krankheit erwies sich eine über viele Monate fortgesetzte Eingabe von Chloroquin als erfolgreich.

Literatur

- ACKROYD, J. F.: Amer. J. Med. **14**, 605 (1953). — BEIGLBÖCK, W., u. H. HOFF: Dtsch. med. Wschr. **1952**, 7, 42. — BENDER, F., u. U. GERLACH: Hautarzt **6**, 456 (1955). — BERNARD, J.: Rev. Hémat. **12**, 3 (1957). — BERNARD, J., S. INCÉMAN, M. ZARA et D. CHRISTOL: Rev. Hémat. **7**, 264 (1952). — BERNARD, J., G. MATHÉ, et L. ISRAEL: Presse méd. **1957**, 759. — BERTHOUD, E., G. FALLET et J.-J. SCHEIDEGGER: Sem Hôp. Paris **32**, 2135 (1956). — BÖHM, A.: Münch. med. Wschr. **1950**, 956. — BRAUNSTEINER, H., R. FALKNER, A. NEUMAYER u. F. PAKESCH: Klin. Wschr. **1954**, 723. — BRUNS, G.: Klin. Wschr. **1953**, 169. — CHAMBERS, R., and B. W. ZWEIFACH: Physiol. Rev. **27**, 436 (1947). Ref. Kongr.-Zbl. ges. inn. Med. **118**, 3 (1948). — CHEVALLIER, P.: Problèmes actuels de Pathol. med. Paris: Masson & Co. 1931. — CLARK, W. G., and E. JAKOBS: Blood **5**, 320 (1950). — CLAUSEN, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **58**, 607 (1952). — CRIEP, L. H.: J. Allergy **28**, 328 (1957). — CURTZ, F. R.: Ugeskr. Laeg. **108**, 340 (1946). — DAMASHEK, W.: Blood **8**, 382 (1953). — DÖRKEN, H.: Acta haemat. (Basel) **10**, 340 (1953). — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **60**, 761 (1954). — ESSER, H., u. F. E. SCHMENGLER: Ärztl. Forsch. **5**, 313 (1951). — FABIANI, F., L. LUCENTINI e G. F. MARINONI: Policlinico, Sez. prat. **62**, 1257 (1955). — FALLET, G. H., u. A. HAENNI: Praxis **43**, 71 (1954). — FILIP, J., B. FRIEDMANN u. M. SUCHAN: Čas. Lék. čes. **93**, 1370 (1954). — FLEISCHMAJER, R., C. R. REIN, F. PASCHER and C. F. SIMS: Arch. Derm. Syph. (Chicago) **76**, 575 (1957). — FRIESE, G., u. A. LINKE: Dtsch. med. Wschr. **1950**, 980. — GAUTIER, A., u. P. A. MAURICE: Schweiz. med. Wschr. **1953**, 1110. — GLANZMANN, E.: Jb. Kinderheilk. **83**, 271, 379 (1916). — HABICH, H.: Schweiz. med. Wschr. **1953**, 1253. — HAENSCH, R.: Hautarzt **5**, 241 (1954). — HÄSSIG, A.: Schweiz. med. Wschr. **1952**, 1107. — HORSTER, J. A.: Acta haemat. (Basel) **4**, 201 (1950). — HUMERFELT, S.: Nord. Med. **34**, 1101 (1947). — ISRAEL, L., G. MATHÉ et J. BER-

NARD: Rev. franç. Ét. clin. biol. **1**, 57 (1956). — Practitioner **178**, 191 (1957). — Gaz. méd. Fr. **64**, 349 (1957). — KANZOW, U.: Frankfurt. Z. Path. **62**, 232 (1951). — Klin. Wschr. **1954**, 154. — KATSURA, H., et L. HOHEI: Trans. jap. path. Soc. **14**, 152 (1924). — KAY, H. E. M., and K. M. ROBERTSON: J. Path. Bakt. **70**, 543 (1955). — KREIDBERG, M. B., W. DAMASHEK and R. LATTORACA: New Engl. J. Med. **253**, 1014 (1955). — KUHN, E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **60**, 768 (1954). — LAKE, B. J.: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **31**, 55 (1953). — LATHVALAHTI, J., u. P. HALONEN: Ann. Med. intern. finn. **41**, 91 (1952). — LAURIN, J. G., J. M. BEAUREGARD and G. PROVOST: Canad. Med. Ass. J. **76**, 296 (1957). — Un. méd. Can. **86**, 174 (1957). — LEITNER, St.: Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. Basel: Benno Schwabe & Co. 1949. — LERICHE, R.: Presse méd. **1947**, 77. — LERNER, A. B., and C. J. WATSON: Amer. J. med. Sci. **214**, 410 (1947). — LINDEBOOM, G. A.: Dermatologica (Basel) **96**, 337 (1948). — LINKE, A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **191**, 123 (1950). — MARTINI, G. A., u. H. ENGELKAMP: Dtsch. med. Wschr. **1952**, 833. — MATHÉ, G.: Rev. du Pract. **4**, 2899 (1954). — MIELKE, H. G.: Ärztl. Wschr. **1953**, 241. — MIESCHER, P.: Helv. med. Acta **24**, 405 (1957). — Immunopathologie in Klinik und Forschung. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — MIESCHER, P., A. REYMOND et O. RITTER: Schweiz. med. Wschr. **1956**, 799; 1339, **1957**. — OBERSTE-LEHN, H.: Zbl. Haut u. Geschl.-Kr. **7**, 404 (1949/50). — OLHAGEN, B., et R. LILJESTRAND: Acta med. scand. **151**, 441 (1955). — PRESSMANN, D.: J. Immunol. **67**, 21 (1951). — PRIBILLA, W.: Ärztl. Wschr. **1951**, 1044. — QUATTRIN, N., E. DINI e P. PICCOLI: Minerva med. (Torino) **46**, 1861 (1955). — Acta med. scand. **156**, 25 (1956). — RIVA, G.: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 376. — Das Serumeiweißbild. Bern: Hans Huber 1957. — ROZENGVAIG, S.: Arch. intern. Med. **99**, 913 (1957). — SCHMENGLE, F. E., u. H. ESSER: Klin. Wschr. **1952**, 30. — SCHÖNLEIN, J. L.: Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie, 3. Aufl., Bd. 2. Nach dessen Vorlesungen niedergeschrieben und herausgeg. von einigen seiner Zuhörer. Herisau 1837. — SEIDEN, G. E., and H. A. WURZEL: New Engl. J. Med. **255**, 170 (1956). — SIEMS, O. H., u. H. G. RAUSCH: Ärztl. Wschr. **1955**, 647. — STEFFEN, C.: Wien. Z. inn. Med. **37**, 452 (1956). — STORCK, H., R. HOIGNÉ u. F. KOLLER: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 195. — TAYLOR, F. E., and J. D. BATTLE: Ann. intern. Med. **40**, 350 (1954). — VANNUCHI, V., e A. DONI: Riv. crit. Clin. med. **54**, 349 (1954). — WALDENSTRÖM, J.: Nord. Med. **20**, 2288 (1943); **23**, 1563 (1944). — Schweiz. med. Wschr. **1948**, 927. — Acta med. scand. Suppl. **266**, 931 (1951). — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **58**, 557 (1952). — Advanc. intern. Med. **5**, 398 (1952). — Méd. et Hyg. (Genève) **78**, 927 (1954). — WEINREICH, J.: Münch. med. Wschr. **1955**, 1488. — WEISE, H. J.: Acta haemat. (Basel) **15**, 23 (1956). — WEISER, R. S.: J. Allergy **28**, 457 (1957). — WILSON, S. J., R. E. BOLINGER and B. J. SLINKER: J. Lab. clin. Med. **44**, 953 (1954). — J. Kans. med. Soc. **58**, 166 (1957). — WORTH, G., u. H. SCHMIDT: Münch. med. Wschr. **1952**, 2369. — WUHRMANN, F.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 180 (1954). — WUHRMANN, F., u. CHR. WUNDERLY: Bluteiweißkörper des Menschen, 3. Aufl. Basel: Benno Schwabe & Co. 1957.

Dr. ROLF MÜLLER,

Medizinische Universitätspoliklinik, Basel (Schweiz), Hebelstraße 1

